

Leczenie bólu przez neurologa u chorych z zaburzeniami kardiologicznymi i gastrologicznymi

Małgorzata Malec-Milewska¹, Jarosław Woron²⁻⁴

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im. Prof. W. Orłowskiego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

³Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁴Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

W artykule omówiono zagadnienia związane z optymalnym leczeniem bólu u chorych obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i przewodu pokarmowego, którzy zgłaszają się do neurologa. Przedstawiono najważniejsze grupy leków przeciwbólowych, ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Omówiono także podstawowe grupy leków wspomagających leczenie bólu. Proponowany wybór terapii uwzględniał mechanizmy powstawania bólu, wiek pacjentów, a także stopień wydolności narządów uczestniczących w metabolizmie i wydalaniu leków przeciwbólowych (nerek i wątroby). W ostatniej części artykułu opisano wybrane zespoły bólowe, z którymi chorzy zgłaszają się do neurologa: neuralgię popółpaścową, neuropatię cukrzycową, neuralgię trójdzielną oraz bóle występujące w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 2, 86–100

Słowa kluczowe: ból przewlekły, neuralgia popółpaścowa, neuralgia trójdzielną, neuropatia cukrzycowa, ból w stwardnieniu rozsianym, paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, leki adiuwantowe, chory kardiologicznie i gastrologicznie

Wprowadzenie

Ból to doznanie czuciowe i emocjonalne, zawsze nieprzyjemne i subiektywne. U osób zgłaszających się do neurologa bóle dotyczą najczęściej kręgosłupa, głowy oraz obwodowego układu nerwowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN): neuralgia popółpaścowa (PHN, *postherpetic neuralgia*), neuropatia cukrzycowa (PDN, *painful diabetic neuropathy*), neuralgia trójdzielną (NT), ból w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*). Wybór leczenia zależy przede wszystkim od patomechanizmu bólu, należy także uwzględnić: wiek pacjenta, stopień wydolności narządów oraz choroby współistniejące, zwłaszcza schorzenia układu krążenia i przewodu pokarmowego.

Ze względu na patomechanizm ból dzieli się na receptorowy (fizjologiczny), związany z uszkodzeniem tkanek (kliniczny), niereceptorowy (neuropatyczny) oraz psychogeny. W bólu fizjologicznym bodziec drażniący nie doprowadza do uszkodzenia tkanek. Ten rodzaj bólu uczy poruszania się w otaczającym świecie. Przemijający ból fizjologiczny, który pojawia się, gdy dotkniemy gorącego przedmiotu spowoduje natychmiastową reakcję, czyli usunięcie się z obszaru zagrożenia w obronie przed większym uszkodzeniem. Jeżeli bodziec spowoduje uszkodzenie tkanek, powstaje ból kliniczny. Przykładowo ból towarzyszący urazowi kończyny wymusza ograniczenie aktywności, przez co zarówno ułatwia procesy gojenia, jak i zmniejsza ryzyko dalszego uszkodzenia.

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Prof. W. Orłowskiego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
e-mail: lmilewski@post.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 2, 86–100
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2015 Via Medica

W przypadku gdy choroba dotyczy powłok naszego ciała, mamy do czynienia z bólem somatycznym, ograniczonym do konkretnego obszaru, łatwym do zlokalizowania. Gdy schorzenie dotyczy struktur położonych wewnątrz jamy brzusznej lub klatki piersiowej, powstaje ból trzewny, który jest rozlany, trudny do zlokalizowania. Ból kliniczny poddaje się łatwo leczeniu wszystkimi grupami leków przeciwbólowych [1].

Ból neuropatyczny jest wynikiem uszkodzenia somatosensorycznej części układu nerwowego. Wyróżnia się obwodowy ból neuropatyczny przy zajęciu obwodowego układu nerwowego oraz ośrodkowy ból neuropatyczny przy uszkodzeniu OUN. Ze względu na złożony mechanizm powstawania ból neuropatyczny jest trudny do leczenia — oporny na większość klasycznych leków przeciwbólowych [2].

Znaczny odsetek chorych leczonych przez neurologa to pacjenci w wieku podeszłym, którzy nie stanowią jednolitej populacji. Wybór oraz dawkowanie leków u chorych w przedziale wiekowym 60–75 lat, przy prawidłowej wydolności nerek i wątroby, nie różni się od postępowania u chorych młodszych [3]. U większości chorych powyżej 75. roku życia konieczna jest modyfikacja leczenia, dotycząca wyboru i dawkowania leków ze względu na procesy inwolucyjne zachodzące w układzie nerwowym oraz zmiany w farmakokinetyce leków. Konieczność modyfikacji leczenia wynika również z postępującego wraz z wiekiem pogorszenia funkcji wątroby i nerek [4].

W procesie starzenia się układu nerwowego najmniej zmieniają się receptory obwodowe. Znaczne zmiany zachodzą natomiast we włóknach nerwowych i w OUN. Zmianom morfologicznym, elektrofizjologicznym i neurochemicznym prowadzącym do upośledzenia przewodnictwa sygnału bólowego nie towarzyszą istotne zmiany wrażliwości na bodźce bólowe. Spowodowane jest to prawdopodobnie równoległym zachodzącym procesem upośledzenia zstępujących mechanizmów kontroli bólu. Dodatkowo ból usprawiedliwia często znaczne upośledzenie sprawności fizycznej, a zachowania bólowe sprzyjają poszukiwaniu odruchów miłości i zainteresowania osób z najbliższego otoczenia [5].

U chorych w podeszłym wieku zwiększa się ilość tkanki tłuszczowej oraz zmniejsza się objętość wody wewnątrzustrojowej. Prowadzi to do zwiększenia dystrybucji leków lipofilnych na przykład fentanylu (opóźnienie początku działania/obniżenie szybkości eliminacji). W przypadku

leków hydrofilnych, jak morfina, dochodzi do zmniejszenia objętości dystrybucji (zwiększenie stężenia leków — nasilenie działań niepożądanych). Zmniejszona masa wątroby, obniżony przepływ krwi przez ten narząd i obniżone stężenie monooksygenaz powoduje 30–40-procentową redukcję eliminacji leków metabolizowanych w wątrobie. Aby zapobiec ich kumulacji, wskazane jest ograniczenie dawek lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. Z wiekiem dochodzi również do pogorszenia funkcji nerek. Rozpoznanie upośledzenia funkcji nerek nie może być ustalane na podstawie stężenia kreatyniny (równoczesny ubytek masy mięśniowej). Parametrem oceniającym wydolność nerek jest przesączanie kłębuszkowe. Ocena stopnia wydolności nerek ma znaczenie w przypadku leków wydalanych przez nerki (morfina, kodeina, dihydrokodeina [DHC, *dihydrocodeine*]) [4, 6].

U chorych ze schorzeniami układu krążenia i przewodu pokarmowego konieczne jest zachowanie szczególnej uwagi, zwłaszcza przy stosowaniu leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Leczenie bólu u chorych z zaburzeniami kardiologicznymi i gastrologicznymi

Spśród analgetyków nieopiodowych z pierwszego szczebla drabiny analgetycznej lekiem preferowanym u pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi i gastrologicznymi jest **paracetamol** [7]. Mimo że jest on szeroko stosowany od kilkudziesięciu lat, jego mechanizm działania w dalszym ciągu nie został wyjaśniony. Prawdopodobnie działa głównie ośrodkowo, hamując syntezę tlenu azotu oraz aktywując układy: opioidowy, serotoninowy i kanabinoidowy. Nadal dyskutowany jest jego wpływ na syntezę prostaglandyn (PG) w OUN. Paracetamol jest najpopularniejszym i najczęściej stosowanym lekiem przeciwbólowym na świecie, głównie ze względu na dobrą tolerancję, niewielkie ryzyko wywoływania działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia oraz dowiedzioną skuteczność. Działanie toksyczne występuje w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania leku. Metabolizm paracetamolu odbywa się głównie w wątrobie, dlatego należy zachować ostrożność u osób z czynną chorobą wątroby, długotrwale nadużywających alkohol oraz z niedoborami glutationu (wygłodzenie, niedożywienie, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency*]).

virus]). Należy pamiętać, że dawka 4 g/dobę może być zbyt duża dla chorych z niską masą ciała, a także w przypadkach ze zwiększonym ryzykiem działania hepatotoksycznego, po łącznym podawaniu paracetamolu z induktorami cytochromu P450: fenytoiną, karbamazepiną i barbituranami. Należy także pamiętać o znacznym ryzyku interakcji między paracetamolem i warfaryną (ryzyko krwawienia). Paracetamol bardzo dobrze łączy się z tramadolem (synergizm działania). Połączenie to, zwłaszcza w jednej tabletkie, jest dobrą alternatywą dla NLPZ, szczególnie dla chorych obciążonych gastrologicznie i kardiologicznie (preparat ten omówiono w części poświęconej opioidowym lekom przeciwbólowym) [8].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do grupy analgetyków nieopiodowych, które wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Oprócz hamowania syntezy PG mogą wpływać na inne istotne procesy patofizjologiczne w bólu zapalnym, w tym na hamowanie ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, hamowanie aktywacji czynnika jądrowego κB (NF κB , *nuclear factor kappa B*), aktywację układu lipoksyn oraz hamowanie aktywności substancji P. Dodatkowo działanie NLPZ może wynikać zarówno z aktywacji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym, jak i z aktywacji układu endogennych peptydów opiatopodobnych. Niektóre z NLPZ (nimesulid) hamują aktywność interleukin oraz czynnika martwicy nowotworów [1, 6]. Nimesulid może także wykazywać działanie przeciwhistaminowe oraz działanie modulujące funkcję receptorów glikokortykoidowych.

Z uwagi na wpływ NLPZ na syntezę prostanoidów mogą one indukować działania niepożądane. Szczególnie istotne jest świadome i racjonalne stosowanie NLPZ u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu krążenia i przewodu pokarmowego [9].

Oddziaływanie NLPZ na układ sercowo-naczyniowy

Izoformy enzymu cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*) — COX-1 i COX-2 — katalizują konwersję kwasu arachidonowego do tromboksanów i PG. Prostacyklina, główny produkt działania COX-2 w śródbłonku, jest między innymi silnym inhibitorem agregacji płytek oraz rozszerza naczynia, natomiast tromboksany są głównym produktem COX-1 w płytkach i powodują na przykład zwężenie naczyń oraz nieodwracalną agregację

płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) nieodwracalnie hamuje COX-1 w płytkach (blokuje powstawanie tromboksanów) i to działanie jest wykorzystywane w prewencji oraz leczeniu chorób układu krążenia.

W 2004 roku z rynku farmaceutycznego wycofano lek z grupy wybiórczych inhibitorów COX-2 — rofekoksyb. U chorych leczonych rofekoksybem dochodziło do zablokowania syntezy prostacykliny i jeżeli występowały czynniki ryzyka ostrych incydentów naczyniowych, lek stawał się dla tych pacjentów niebezpieczny. Obecnie dużo więcej wiadomo na temat niekorzystnych oddziaływań NLPZ w aspekcie ich wpływu na układ krążenia. Wiadomo, że stosowanie wszystkich NLPZ z wyjątkiem ASA związane jest ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wynika to zarówno z hamowania przez te leki syntezy prostacykliny, jak i innych prostanoidów o działaniu naczyniorozszerzającym. Zwiększa to ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych (brak działania prostacykliny, która hamując aktywację płytek krwi, równoważyłaby przeciwny efekt działania tromboksanu). W populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których do leczenia wprowadzono „klasyczne” NLPZ, wielokrotnie zwiększa się ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia, dotyczy to w szczególności pacjentów powyżej 75. roku życia. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą redukować działanie przeciwplatek ASA. Według aktualnych zaleceń w celu zminimalizowania ryzyka tych niekorzystnych interakcji ASA należy przyjmować 2 godziny przed zastosowaniem nieselektywnych NLPZ.

Niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie należy stosować u pacjentów przez 3–6 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym bez względu na to, jaki sposób leczenia zastosowano.

U chorych po zawale serca i udarze, obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów wieńcowych i mózgowych, z zaawansowaną niewydolnością krążenia należy unikać stosowania diklofenaku i aceklofenaku. Jeżeli istnieje bezwzględna konieczność podania pacjentowi z chorobami układu krążenia NLPZ, stosunkowo bezpieczny jest naproksen, meloksikam i nimesulid [9]. U pacjentów w wieku podeszłym łączne stosowanie NLPZ i diuretyków (zwłaszcza tiazydów) istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności krążenia.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym stosujących NLPZ obserwowano wzrost ciśnienia o 3,5–6 mm Hg, co zwiększa ryzyko wystąpienia zawału

serca i udaru. Efekt ten może być związany z farmakodynamiką NLPZ, ale może wynikać także z niekorzystnych interakcji NLPZ z lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia. U chorych bez nadciśnienia, którym do leczenia wdrożono NLPZ, należy przez 2–4 tygodnie monitorować wartości ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli dojdzie do jego wzrostu należy zmniejszyć dawkę NLPZ lub zamienić NLPZ na analgetyk z innej grupy. Jeżeli niemożliwe jest odstawienie NLPZ, wdraża się leczenie hipotensyjne z użyciem antagonistów wapnia, cechujących się najmniejszym ryzykiem niekorzystnych interakcji [10].

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i towarzyszącym bólem, ze współistniejącymi chorobami układu krążenia największy spadek częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych zaobserwowano w przypadku stosowania ketoprofenu, deksketoprofenu oraz nabumetenu, co oczywiście nie oznacza, że mają one działanie kardioprotekcyjne [11]. Skuteczność przeciwbólowa deksketoprofenu oraz ketoprofenu wynika także z faktu, że leki te oprócz wpływu na COX-1 aktywują nadrdzeniowe szlaki cholinergiczne. W przypadku stosowania NLPZ u pacjentów przyjmujących leki stosowane w chorobach układu krążenia warto pamiętać o potencjalnych interakcjach, które mogą zarówno modyfikować skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowanej terapii.

Najczęstsze interakcje NLPZ dotyczą:

- diuretyków (szczególnie pętlowych) — osłabienie działania diuretycznego, wzrost ryzyka nefrotoksyczności;
- beta-adrenolityków — NLPZ, hamując uwalnianie reniny, zmniejszają skuteczność beta-adrenolityków; beta-adrenolityki, szczególnie beta₁-selektywne, nasilają swoje działanie poprzez stymulację syntezy prostacykliny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca (efekt hamowany przez NLPZ);
- klonidyny — NLPZ, zwiększając całkowity opór naczyń obwodowych, zmniejszają skuteczność tej grupy leków;
- antagonistów receptora alfa₁ — NLPZ mogą zmniejszać skuteczność tych leków; leki te indukują uwalnianie PGE₂ i PGI₂, które mogą być częściowo odpowiedzialne za wazodylatację;
- inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — NLPZ hamują indukowane przez bradykininę uwalnianie PG, chociaż NLPZ mogą zwiększać osoczowe stężenie inhibitorów ACEI, wypierając je z połączeń z białkami; NLPZ zmniejszają efekt

hipotensyjny i protekcyjny tej grupy leków w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego; równocześnie skojarzenie inhibitorów ACE i NLPZ zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek;

- antagonistów receptora AT₁ (sartany) — NLPZ zmniejszają efekt hipotensyjny tej grupy leków;
- spironolaktonu — jednoczesne stosowanie NLPZ i spironolaktonu powoduje 7-krotny wzrost ryzyka krwawienia ze strony przewodu pokarmowego [9].

Oddziaływanie NPLZ na przewód pokarmowy

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są w większości słabymi kwasami i mogą bezpośrednio uszkadzać śluzówkę żołądka. Ponadto poprzez hamowanie produkcji PG, powodują uszkodzenie naturalnej bariery ochronnej, upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, co jest przyczyną powstawania nadżerek/owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Proces ten nasilany jest przez zmniejszenie wydzielania śluzu i wodorowęglanów. Większość NLPZ w kwaśnym pH żołądka jest niezdyssocjowana i dobrze penetruje do komórki. W komórkach pH wynosi około 7,4 i przy tej wartości NLPZ ulegają dysocjacji, co uniemożliwia im opuszczenie komórki. Opisane zjawisko określa się jako „efekt pułapki jonowej”. Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają ilość wydzielanego kwasu w żołądku, jednak z uwagi na zmniejszenie jego objętości, której nie towarzyszy zmniejszenie stężenia jonów wodorowych, ma on większą aktywność erozyjną. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą także powodować enteropatię oraz krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Na podstawie badań z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej wykazano, że nawet małe dawki NLPZ mogą wywoływać nadżerki/owrzodzenia w jelicie cienkim. Należy pamiętać, że stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) jako „osłony” przewodu pokarmowego przed działaniem NLPZ może poprzez indukowanie w jelicie dysbiozy nasilać toksyczne działanie NLPZ i jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia enteropatii, co dodatkowo może być przyczyną dyspepsji, nudności, biegunek [12]. Najbardziej niebezpiecznym i związanym z wysoką śmiertelnością powikłaniem jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Szczególnie na powikłanie to narażeni są chorzy powyżej 65. roku życia, pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy lub epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, należy przyjmować NLPZ łącznie z pokarmami, jednak takie postępowanie istotnie spowalnia absorpcję leku i wystąpienie efektu przeciwbólowego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne należy popijać dużą objętością płynów, co zmniejsza ich działanie drażniące. U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie IPP (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol), a także wybieranie NLPZ o niewielkim ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego, jak wybiórcze lub preferencyjne inhibitory COX-2, izomery klasycznych NLPZ, na przykład deksketoprofen lub deksibuprofen. Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i IPP uzyskuje się ochronę śluzówki przewodu pokarmowego. Ze względu na zwiększenie wartości pH może zmniejszać się wchłanianie NLPZ, co w konsekwencji może przekładać się na mniejszy efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny. Nie zaleca się stosowania u pacjentów przyjmujących NLPZ jako czynnika protekcyjnego blokerów receptora H_2 , ponieważ nie zapobiegają one tworzeniu się owrzodzeń, mogą natomiast maskować objawy tego uszkodzenia. Istnieją połączenia NLPZ z analogiem PG — mizoprostolem — na przykład *Art-hrotec*[®] (diklofenak + mizoprostol). Mizoprostol zapobiega tworzeniu się owrzodzeń w śluzówce żołądka i dwunastnicy, jednak często jest przyczyną występowania biegunk.

Stosowanie NLPZ doodbytniczo lub parenteralnie (domięśniowo/dożylnie) nie powoduje poprawy jakości analgezji i zmniejszenia częstości występowania objawów niepożądanych w porównaniu z ich podawaniem drogą doustną (poziom A wg medycyny opartej na faktach [EBM, *evidence-based medicine*]). Im bardziej NLPZ działa wybiórczo w stosunku do COX-1, tym większe niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego. Największe ryzyko wystąpienia gastropatii występuje podczas stosowania ASA, indometacyny i acemetacyny.

Z dostępnych badań wynika, że u chorych ze schorzeniami gastroenterologicznymi preferowane są celekoksyb, a także inhibitory COX-2 (nimesulid, meloksykam). Wśród klasycznych NLPZ bezpieczeństwem w stosunku do przewodu pokarmowego charakteryzują się aceklofenak, lornoksykam, ibuprofen [13]. Zwiększenie ryzyka powikłań, przede wszystkim ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania NLPZ z doustnymi

bifosfonianami, glikokortykosteroidami podawanymi systemowo, a także lekami mukolitycznymi (N-acetylocysteina, karbocysteina). Błędem jest kojarzenie 2 leków z grupy NLPZ. Nie zwiększa to skuteczności przeciwbólowej i przeciwzapalnej, natomiast znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia gastro- i/lub enteropatii polekowej. W odniesieniu do ryzyka krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów przyjmujących naproksen. W aspekcie działania hepatotoksycznego warto pamiętać, że wszystkie NLPZ osiągają wysokie stężenia zarówno w wątrobie, jak i drogach żółciowych. W przypadku stosowania nimesulidu ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności, określone w 2014 roku, jest podobne jak przy stosowaniu innych NLPZ [9].

Opiodowe leki przeciwbólowe

U chorych z bólem umiarkowanym i silnym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaleca stosowanie opiodowych leków przeciwbólowych. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów obciążonych gastrologicznie, u których możliwość stosowania NLPZ jest ograniczona. Podawanie małych dawek silnych opiodów jest traktowane jako leczenie II szczebla drabiny analgetycznej [7].

Zasady leczenia opiodami to:

- rozważny i uzasadniony wybór leku;
- rozpoczęcie leczenia od małych dawek i stopniowe, powolne ich zwiększanie — *start low and go slow*;
- stosowanie małych dawek opiodu w schorzeniach nerek i wątroby;
- wybranie opiodu o kontrolowanym uwalnianiu, w formie doustnej lub przezskórnej;
- monitorowanie leczenia pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa;
- zastosowanie opiodu należy traktować jako element postępowania wielokierunkowego;
- stosowanie leku powinno być kontrolowane przez jeden zespół leczący [4].

Zalecając przyjmowanie opiodów, należy pamiętać o włączeniu leku przeciwwymiotnego (prawie 60% chorych przez kilka dni po rozpoczęciu leczenia opiodami skarży się na nudności i/lub wymioty). Opiody nasilają zaparcia, dlatego niezbędne jest włączenie profilaktyki przeciwzaparciowej. W przypadku pojawienia się zaburzeń poznawczych należy ocenić stopień nawodnienia i poziom elektrolitów, zredukować dawkę opiodu, a w przypadku braku poprawy — zamienić go na inny opiod [14].

Tramadol

Tramadol jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania; oddziałuje na receptory opioidowe μ oraz aktywuje układ noradrenergiczny i serotoninergiczny. Za efekt opioidowy odpowiada O-desmetylotramadol, główny aktywny metabolit, powstający przy udziale CYP2D6. Drugim metabolitem jest nieaktywny N-metylotramadol, powstający przy udziale CYP3A4. Za działanie na układ monoamin odpowiada sam tramadol, który w 90% razem z jego metabolitami jest wydalany przez nerki. Z tego powodu u chorych z niewydolnością nerek zaleca się ograniczenie dawki do 200 mg/dobę. Lek może być stosowany u chorych z chorobami przewodu pokarmowego i u chorych kardiologicznie. Mniejszą skuteczność tramadolu obserwuje się w populacji wolnych metabolizatorów oraz u chorych otrzymujących równocześnie inhibitory CYP2D6 (duloksetynę, fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, citalopram, haloperidol, metoklopramid). Lekami, które zmniejszają efekt przeciwbólowy tramadolu są ondansetron i karbamazepina. Osłabienie działania tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania ondansetronu wynika z antagonizmu ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych, natomiast w przypadku równoczesnego podawania karbamazepiny, która jest silnym induktorem CYP3A4, z nasilenia przemiany w nieaktywny metabolit. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi są nudności i nadmierna potliwość. Maksymalna dawka tramadolu wynosi 400 mg/dobę [14, 15].

Tramadol z paracetamolem

U pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania NLPZ, polecane jest stosowanie w terapii przeciwbólowej paracetamolu, będącego analgetykiem nieopiodowym, oraz tramadolu, wykazującego zarówno podwójny mechanizm działania, związany z wpływem na receptory opioidowe, jak i z działaniem na zstępujące szlaki kontroli bólu.

W leczeniu bólu poszukuje się skojarzeń leków, które wykazywałyby synergiczny efekt analgetyczny. Niezwykle racjonalne jest połączenie w jednej tabletkie paracetamolu i tramadolu. Za pomocą skojarzenia 2 leków osiąga się potrójny mechanizm działania analgetycznego, wynikający z ośrodkowego hamowania syntezy prostanoidów, wpływu na receptory opioidowe i zstępujące szlaki kontroli bólu. Co więcej, w wyniku synergizmu hiperaddycyjnego pomiędzy

paracetamolem i tramadolem można zmniejszyć dawki leków w stosunku do dawek, które muszą być stosowane w monoterapii. Nie powoduje to ograniczenia efektu analgetycznego, ale potęguje go i równocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zarówno paracetamolu, jak i tramadolu.

Podanie w jednej tabletkie paracetamolu i tramadolu powoduje wzajemne uzupełnianie profilu farmakokinetycznego tych leków. Paracetamol cechuje się szybszym, lecz nieco krótszym w porównaniu do tramadolu efektem analgetycznym, z kolei tramadol nieco później w stosunku do paracetamolu osiąga maksimum efektu przeciwbólowego, ale jego efekt jest dłuższy. W przypadku konieczności zwiększenia działania przeciwbólowego paracetamol z tramadolem może być stosowany łącznie z NLPZ, co poprawia skuteczność analgezji.

Skojarzenie paracetamolu i tramadolu jest dobrym wyborem u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania NLPZ lub w przypadkach współistnienia czynników zwiększających ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Połączenie to powinno być również brane pod uwagę, gdy pacjent równocześnie przyjmuje leki z innych grup terapeutycznych, wchodzące w niekorzystne interakcje z lekami przeciwbólowymi. Skojarzenie paracetamolu z tramadolem w praktyce klinicznej wskazane jest w bólach ostrych i przewlekłych — o nasileniu umiarkowanym i dużym. Znajduje zastosowanie w bólu pozabiegowym, w bólach pochodzących z narządu ruchu, bólach głowy oraz bólach towarzyszących chorobie nowotworowej. Wykazuje skuteczność zarówno w bólu nocyceptywnym, jak i neuropatycznym. Z uwagi na profil farmakokinetyczny jest stosowane z powodzeniem w leczeniu bólu przebijającego [15].

Kodeina

Kodeina jest agonistą receptora opioidowego μ , o sile działania 10-krotnie słabszej od morfiny. Jest metabolizowana przy udziale CYP2D6 na drodze O-demetylacji do glukuronianów morfiny oraz na drodze N-demetylacji do norkodeiny. Pierwszy szlak metaboliczny i powstająca w jego efekcie morfina odgrywa podstawową rolę w działaniu przeciwbólowym kodeiny. Około 10% osób rasy białej jest niewrażliwych na kodeinę (wolni metabolizery). Kodeina stosowana jest zazwyczaj w dawce początkowej 20 mg co 4 godziny, maksymalna dawka wynosi 240 mg/dobę. Zastosowanie kodeiny zostało w ostatnich latach znacznie

ograniczone, głównie do jej działania przeciwkaszlowego, czego powodem jest wprowadzenie nowych, lepiej tolerowanych leków opioidowych [14, 15].

Dihydrokodeina

Dihydrokodeina jest pochodną kodeiny, o podobnym metabolizmie. W odróżnieniu od kodeiny jest lekiem aktywnym. Dobrze działa również u wolnych metabolizerów. Dostępna jest w postaci tabletek 60 i 90 mg o kontrolowanym uwalnianiu — do podawania co 12 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 240 mg [14, 15].

Morfina

Morfina jest czystym agonistą receptora opioidowego μ , metabolizowanym w wątrobie, ścianie jelit, nerkach i OUN — na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym. Jej głównymi metabolitami są morfino-3-glukuronian (M3G) i morfino-6-glukuronian (M6G). Niewielka ilość morfiny jest metabolizowana przy udziale CYP450 do normorfiny. Aktywnym metabolitem morfiny jest M6G. Drugi z metabolitów nie wykazuje działania przeciwbólowego, ma natomiast silne właściwości neurotoksyczne (może powodować zaburzenia poznawcze, majaczenie, pobudzenie, mioklonie, drgawki). Po podaniu doustnym, z uwagi na efekt pierwszego przejścia, stosunek stężeń M3G do M6G i morfiny jest znacznie wyższy niż u chorych otrzymujących morfinę parenteralnie. Ze względu na fakt, że w warunkach prawidłowych do 30% morfiny jest metabolizowane pozawątrobowo umiarkowanego stopnia uszkodzenie wątroby nie zakłóca w sposób istotny jej metabolizmu. Obserwuje się natomiast zwiększenie biodostępności morfiny (wzrost stężenia w surowicy po podaniu określonej dawki), prawdopodobnie w następstwie zmniejszenia przepływu wątrobowego krwi. U chorych z nieprawidłową czynnością nerek jest upośledzona nerkowa eliminacja metabolitów morfiny, a okres półtrwania M6G ulega 3-krotnemu wydłużeniu. Chorzy ci są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych i wymagają ścisłego monitorowania, redukcji stosowanych dawek, wydłużenia odstępu czasowego między kolejnymi dawkami, zmiany drogi podawania z doustnej na pozajelitową lub najlepiej zamiany na inny opioid. Morfina skutecznie uśmierza ból, zwłaszcza tępy, natomiast jest mniej skuteczna w bólu ostrym, przeszywającym. Działa depresyjnie na ośrodek oddechowy, powoduje depresję ośrodka kaszlu oraz pobudza jądra parasympa-

tyczne nerwu okoruchowego (zwięźnienie źrenic). Pobudza także strefę chemoreceptorową pnia mózgu, czego następstwem są nudności i wymioty, oraz uwalnia histaminę, powodując świąd skóry. Morfina wzmacnia napięcie mięśniówki przewodu pokarmowego oraz osłabia perystaltykę jelit, co prowadzi do występowania zaparć, zwiększa także napięcie zwieracza pęcherza moczowego. Jej wchłanianie z przewodu pokarmowego jest słabe, co dla uzyskania pożądanego efektu przeciwbólowego wymaga podawania drogą doustną 2–3 razy większych dawek w porównaniu z parenteralnym podawaniem leku. Należy pamiętać, że ból jest naturalnym antagonistą objawów niepożądanych (zaburzeń świadomości, spadku ciśnienia tętniczego krwi oraz zwolnienia rytmu oddechowego), co do pewnego stopnia maskuje objawy przedawkowania. Morfina stosowana doustnie ma postać roztworu lub tabletek o szybkim uwalnianiu, podawanych w dawce początkowej 2,5–5–10 mg co 4 godziny lub jako preparat o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce początkowej 10–20–30 mg podawanej co 12 godzin. Lek stosowany parenteralnie może być podawany podskórnie, dożylnie, okołordzeniowo, miejscowo (żel na trudno gojące się rany i zmiany troficzne, płukanki u chorych z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej). Morfina jest także lekiem z wyboru w leczeniu bólu z towarzyszącą dusznością [14, 15].

Fentanyl

Fentanyl jest agonistą receptora opioidowego μ . Dzięki małej masie cząsteczkowej oraz wysokiej lipofilności łatwo przechodzi przez skórę, a z krwioobiegiem — przez barierę krew–mózg do OUN, gdzie łączy się z receptorami opioidowymi. Jest metabolizowany przy udziale CYP3A4, głównie do nieaktywnego norfentanylu, a następnie wydalany z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów (7–10% w postaci niezmienionej). Z punktu widzenia metabolizmu fentanylu należy pamiętać, że CYP3A4 jest enzymem odpowiedzialnym za metabolizm ponad połowy z wszystkich stosowanych leków, a wiele z nich poprzez hamowanie lub aktywację CYP3A4 może mieć wpływ na metabolizm tego leku i ostateczny efekt po jego zastosowaniu. Do inhibitorów CYP3A4 zalicza się między innymi ciprofloksacyne, erytromycynę, flukonazol, ketokonazol, midazolam, omeprazol (znaczenie w leczeniu choroby wrzodowej), fluoksetynę i paroksetynę. Ich łączne zastosowanie z fentanylem poprzez zahamowanie jego metabolizmu może prowadzić do wzrostu stężenia

fentanylu we krwi. Z kolei dodanie do fentanylu leków indukujących CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, deksametazon, czy fenytoina, może spowodować osłabienie efektu przeciwbólowego fentanylu w następstwie przyspieszenia jego przemiany do nieaktywnych metabolitów. Modyfikacja farmakokinetyki fentanylu przez inne, stosowane równolegle leki jest szczególnie ważna w przypadku preparatów przezśluzówkowych ze względu na szybki wzrost stężenia fentanylu we krwi, co przy braku adaptacji ośrodka oddechowego może być przyczyną zagrażających życiu powikłań. Fentanyl jest dobrze tolerowany przez pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek. U chorych z wyrównaną niewydolnością wątroby nie obserwuje się istotnego wydłużenia okresu półtrwania fentanylu, natomiast w ciężkiej niewydolności nerek parametr ten ulega 2-krotnemu wydłużeniu. Chorzy z upośledzoną czynnością wątroby i nerek leczeni fentanylem wymagają monitorowania bezpieczeństwa terapii z uwagi na ryzyko stopniowej kumulacji leku. Fentanyl podawany przezskórnie uwalnia się równomiernie do krążenia, co zapewnia utrzymanie stałego stężenia leku w surowicy krwi i stabilnego poziomu analgezji (mniej bólów przebijających). Jest on pozbawiony działania obwodowego, odpowiedzialnego za zwiększenie napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego, dlatego ma mniejsze działanie zapierające i prowymiotne w porównaniu do morfiny. W stosunku do morfiny fentanyl wykazuje również znacznie mniej nasilone działanie sedacyjne i w niewielkim stopniu uwalnia histaminę. Ze stosowaniem fentanylu związane jest ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Na rynku dostępne są plastry uwalniające 12,5, 25, 50, 75 i 100 μg fentanylu na godzinę, a czas działania plastra wynosi 3 doby. Fentanyl w postaci tabletek podpoliczkowych i preparatu donosowego stosowany jest w leczeniu bólów przebijających [14, 15].

Buprenorfina

Buprenorfina to opioid o właściwościach częściowego agonisty receptora opioidowego μ oraz antagonisty receptora κ . Działa również poprzez receptory dla nocyceptyny. Cechą charakterystyczną częściowych agonistów jest występowanie tak zwanego efektu pułapowego. W przedziale dawek terapeutycznych ($< 7 \text{ mg/d.}$) krzywa zależności dawka-efekt układa się liniowo (każdemu zwiększeniu dawki leku towarzyszy poprawa efektu przeciwbólowego). Oznacza to, że w przedziale dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje

się jak czysty agonista. Efekt pułapowy uzyskiwany jest przy stosowaniu dużych dawek, większych niż 16 mg/dobę. Tak dużych dawek nie stosuje się nawet w terapii uzależnień. Buprenorfinę cechuje, w przeciwieństwie do innych, silnych opioidów, efekt pułapowy dla depresji oddechowej, co czyni lek ten szczególnie przydatnym w leczeniu bólu nienowotworowego (ból w schorzeniach narządu ruchu u chorych, u których ze względu na przeciwwskazania nie można zastosować NLPZ). Lek wydalany jest w 70–80% w postaci niezmienionej drogą przewodu pokarmowego i w 10–30% w postaci metabolitów z moczem, dlatego nie ma konieczności redukcji dawek leku u chorych z upośledzoną czynnością nerek oraz u chorych w wieku podeszłym. Niskie ryzyko rozwoju tolerancji powoduje, że w przeciwieństwie do czystych agonistów wolniej narasta tolerancja i znacznie rzadziej konieczne jest zwiększanie dawki leku. Mniej uporczywe są również towarzyszące terapii zaparcia (istotne w nawykowych zaparciach). Z uwagi na silne powinowactwo buprenorfiny do receptorów opioidowych efekt przeciwbólowy występuje już przy związaniu 5–10% receptorów opioidowych, co pozostawia dużą „rezerwę opioidową”, pozwalającą na stosowanie w razie potrzeby buprenorfiny w połączeniu z innymi opioidami. Buprenorfina szybko wchłania się przez śluzówkę jamy ustnej, dlatego też stosowana jest w postaci tabletek podjęzykowych w dawce początkowej 0,2–0,4 mg co 6–8 godzin, a ze względu na odpowiedni rozmiar cząsteczki i wysoką lipofilność także w postaci przezskórnych plastrów uwalniających odpowiednio 35, 52,5, 70 μg buprenorfiny na godzinę. Czas działania plastra wynosi 4 dni, zwykle jednak dla wygody stosuje się go w stałe dni, 2 razy w tygodniu (co 3,5 doby) [14, 15].

Oksykodon

Oksykodon jest półsyntetycznym opioidem, agonistą receptora μ i κ . W odróżnieniu od morfiny cechuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym. Metabolizowany jest przy udziale CYP3A4 i CYP2D6. Udział w metabolizmie 2 typów CYP450 sprawia, że ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami jest niewielkie. Nie zaleca się stosowania oksykodonu u chorych z ciężką niewydolnością nerek i wątroby. Lek podawany jest drogą doustną, dożylną lub podskórną. Tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu dostępne są w dawkach 5, 10, 20, 40 i 80 mg. W ostatnim okresie wprowadzono lek

o kontrolowanym uwalnianiu, będący połączeniem oksykodonu z antagonistą receptora opioidowego – naloksonem. Nalokson dodany do opioidu redukuje ryzyko zapaść, nie wykazuje natomiast działania ośrodkowego i nie znosi działania analgetycznego oksykodonu [14, 15].

Koanalgetyki

Koanalgetyki stanowią uzupełnienie leczenia przeciwbólowego i mają za zadanie potencjalizować efekt przeciwbólowy oraz wprowadzić dodatkowe mechanizmy farmakodynamiczne przydatne w zwalczaniu bólu neuropatycznego. Do najczęściej stosowanych preparatów z tej grupy należą: leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, antagoniści receptora glutaminergicznego typu NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) i leki miejscowo znieczulające.

Przy koanalgetykach stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego zwraca się uwagę na potencjalną kardiotoksyczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Zaobserwowano zwiększone ryzyko tachykardii zatokowej i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, a w analizie kohortowej stwierdzono zależność pomiędzy ryzykiem nagłego zgonu sercowego u pacjentów stosujących dawki TLPD większe niż 100 mg/dobę. Stąd też *Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain* (NeuPSIG) zaleca obligatoryjne wykonanie elektrokardiogramu u pacjentów powyżej 40. roku życia przed rozpoczęciem leczenia oraz ostrożne stosowanie TLPD u chorych kardiologicznych. Inne leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), takie jak wenlafaksyna i duloksetyna, czy też z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), takie jak paroksetyna, fluoksetyna, sertralina i citalopram, rzadziej są przyczyną występowania objawów niepożądanych, jednak ich skuteczność jest niższa w porównaniu z lekami z grupy TLPD [16, 17].

Leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina

Amitryptylina jest lekiem z grupy TLPD o działaniu uspokajającym i przeciwlękowym. Pełny efekt terapeutyczny obserwuje się po kilkunastu dniach stosowania. Mechanizm działania polega na hamowaniu wychwyty zwrotnego norepinefryny i serotoniny przez neurony OUN

(zrównoważony wpływ na wychwyt obu amin). Amitryptylinę podaje się doustnie, niezależnie od posiłków. U dorosłych i dzieci powyżej 16. roku życia leczenie rozpoczyna się od podania 25 mg na noc, stopniowo zwiększając dawkę o 25 mg co 3–7 dni do 75 mg/dobę, a w niektórych przypadkach do 150 mg/dobę. Lek można podawać w dawkach podzielonych lub jednorazowo na noc. Dla uzyskania efektu terapeutycznego leczenie powinno trwać minimum 6–8 tygodni, przy czym przez przynajmniej 2 tygodnie należy stosować maksymalną tolerowaną przez pacjenta dawkę. Odstawianie amitryptyliny powinno odbywać się stopniowo [16, 17].

Wenlafaksyna

Wenlafaksyna należy do nowej grupy leków przeciwdepresyjnych. Jest mieszaniną racemiczną 2 aktywnych enancjomerów. Wenlafaksyna i jej główny aktywny metabolit — O-demetylowenlafaksyna — to silne SNRI oraz słabe inhibitory wychwyty zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyny nie należy stosować równolegle z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Stosowanie równolegle z agonistami receptorów 5-HT, wybiórczymi SSRI, SNRI, litem, tramadolem, lekami osłabiającymi metabolizm serotoniny lub prekursorami serotoniny może powodować wystąpienie zespołu serotoninowego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania innych leków wpływających na OUN (wenlafaksyna zwiększa stężenie haloperidolu, klozapiny). Wenlafaksynę należy ostrożnie stosować w skojarzeniu z lekami przeciwpsychotycznymi lub z grupy SSRI ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Wenlafaksyna nie jest wskazana w monoterapii i leczeniu skojarzonym otyłości. Leki alfa- i beta-sympatykomimetyczne mogą powodować komorowe zaburzenia rytmu serca. U pacjentów leczonych wenlafaksyną, u których współistnieją choroby układu krążenia, należy zwrócić uwagę na ryzyko występowania działań niepożądanych, jak zaburzenia rytmu serca, tachykardia, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia. Dawkowanie leku powinno być zindywidualizowane. Najczęściej stosuje się doustnie w trakcie posiłku, w dawce początkowej u dorosłych 75 mg/dobę 2 razy dziennie, a po 3–4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć do 150 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych. Wenlafaksyna powoduje mniej objawów niepożądanych i jest lepiej tolerowana niż TLPD, nie wykazuje też efektu antycholinergicznego

i antyhistaminowego. Zaleca się jednak ostrożność przy jej stosowaniu u chorych kardiologicznie, ze zmianami w elektrokardiografii (EKG). W dawce 75 mg hamuje wychwyt zwrotny serotoniny, w dawkach większych (150–225 mg) — wychwyt serotoniny i noradrenaliny. Wykazuje także niewielką aktywność antagonistyczną w stosunku do NMDA. Wenlafaksyna jest strukturalnie zbliżona do tramadolu i w modelach bólu neuropatycznego wykazano jej wpływ na allodynię i hiperalgeję. Skuteczna jest w bólu neuropatycznym i PDN. Niejednoznaczność skuteczności wenlafaksyny lub brak wykazano w przypadku: bólu po mastektomii, PHN, w bólu ośrodkowym (w części badań stosowano małe dawki, co może wyjaśniać brak skuteczności leku) [16, 17].

Duloksetyna (Cymbalta®)

Duloksetyna jest lekiem z grupy SNRI. Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminowych, cholinergicznym i adrenergicznych. Zwiększenie stężenia 5-HT i noradrenaliny w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego, zwiększa napięcie mięśni cewki moczowej w fazie gromadzenia moczu, co prowadzi u kobiet do silniejszego zamknięcia cewki podczas wysiłku. W zależności od dawki powoduje również zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu. Z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny i związane z nim ryzyko interakcji należy zachować ostrożność w przypadku równoległego stosowania duloksetyny i leków wpływających na OUN. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie należy stosować duloksetyny równolegle z inhibitorami MAO. Ostrożności wymaga równoległe stosowanie duloksetyny, SSRI i TLPD, preparatów zawierających ziele dziurawca, wenlafaksyny, tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu, doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych. Podczas stosowania duloksetyny równolegle z innymi lekami z tej samej grupy farmakoterapeutycznej może wystąpić hiponatremia.

Duloksetyna może wywołać objawy niepożądane ze strony układu krążenia, jak tachykardia, nadkomorowe zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zwiększenie ciśnienia tętniczego, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia oraz nudności, jest jednak bardziej bezpieczna i lepiej tolerowana niż TLPD. Lek podaje się niezależnie

od posiłków, zwykle 60 mg jeden raz na dobę, w razie niewystarczającej odpowiedzi dawkę można zwiększyć; dawka maksymalna wynosi 120 mg/dobę. Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące. Lek powinien być odstawiany stopniowo. Duloksetyna jest zatwierdzona przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia bólu u pacjentów z fibromialgią, PDN i bólami dolnego odcinka pleców (w Polsce lek zatwierdzony tylko w PDN).

Leki przeciwpadaczkowe

Leki przeciwdrgawkowe wykazują skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu nadpobudliwości neuronów, która podobnie jak w padaczce, występuje w bólu neuropatycznym. Leki przeciwpadaczkowe charakteryzują się różną budową chemiczną oraz różnymi efektami farmakodynamicznymi, które korelują ze skutecznością w bólu neuropatycznym. Ich mechanizm komórkowy polega na zmniejszeniu stężenia jonów sodowych i/lub wapniowych w komórkach OUN. Leki te nasilają procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w strukturach OUN. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się leki oddziałujące na podjednostkę alfa-2-delta kanału wapniowego zarówno ze względu na ich wysoką skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa (gabapentyna, pregabalina) [16, 17].

Gabapentyna

Skuteczność gabapentyny wykazano w leczeniu PDN i PHN. Leczenie gabapentyną należy rozpocząć od dawki 100 mg i zwiększać systematycznie do uzyskania oczekiwanego działania analgetycznego. Dawka maksymalna wynosi 3600 mg/dobę. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest nadmierne sedacja i senność oraz zawroty głowy [16, 17].

Pregabalina

Skuteczność pregabaliny wykazano w PHN, PDN, NT, ośrodkowym bólu neuropatycznym, przetrwałym bólu pooperacyjnym, a także w przypadku bólu w dolnym odcinku kręgosłupa. Lek zalecany jest w dawkach 150–600 mg/dobę. Nie wchodzi on w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą obrzęki obwodowe, nadmierna sedacja i senność oraz zawroty głowy [16, 17].

Karbamazepina/okskarbazepina

Karbamazepinę stosuje się głównie w NT. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od 100–300 mg/dobę, dawka maksymalna wynosi 1200 mg/dobę. U pacjentów opornych na leczenie karbamazepiną lub tych, u których w trakcie terapii wystąpiły objawy niepożądane zaleca się stosowanie okskarbazepiny w dawkach 300–3000 mg/dobę. Należy pamiętać, że 200 mg karbamazepiny odpowiada sile działania 300 mg okskarbazepiny. Podczas stosowania okskarbazepiny rzadziej niż przy karbamazepinie występują działania niepożądane. Przy stosowaniu tych leków należy monitorować funkcję wątroby i poziom sodu (tendencja do hiponatremii) [16, 17].

Lamotrygina

Lamotrygina hamuje wolne kanały sodowe typu IIA, wykazując skuteczność zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym bólu neuropatycznym. Potencjalizuje efekt działania karbamazepiny. Przy jej stosowaniu z karbamazepiną należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Leczenie lamotryginą rozpoczyna się od dawki 50 mg w pierwszym dniu, następnie dawkę zwiększa się do 100 mg w 2. dniu leczenia i 300 mg w 3. dniu terapii. W 4. dniu podaje się dawkę 400 mg, którą utrzymuje się jako dawkę terapeutyczną [16, 17].

Kwas walproinowy

Kwas walproinowy działa zarówno poprzez układ GABA-ergiczny, jak i przez hamowanie kanałów wapniowych i sodowych w neuronie. Dawkowanie rozpoczyna się od dawki 300 mg, najlepiej podanej na noc i następnie zwiększa co 3 dni do maksymalnej dawki 1500 mg/dobę. Lek wykazuje skuteczność w neuropatiach obwodowych, a także w bólach głowy migrenowym i klastrowym oraz w bólu ośrodkowym. Najczęstsze działania niepożądane to sedacja, wypadanie włosów, może także wystąpić hepatotoksyczność, dlatego należy monitorować funkcję wątroby [16, 17].

Leczenie bólu przez neurologa w wybranych schorzeniach układu nerwowego**Neuralgia popółpaścowa**

Na półpaście choruje 20–30% populacji osób powyżej 65. roku życia. Neuralgia półpaściowa występuje średnio u 9–15% chorych, a częstość jej wzrasta z wiekiem. Ból w PHN może być stały lub napadowy, ma charakter palący, piekący, pulsujący lub ostry, strzelający. Przebiega z zaostrzeniami spowodowanymi zimnem i deszczową pogodą,

stresem, ból nasila się w godzinach wieczornych i w nocy [18–20].

Czynnikami ryzyka wystąpienia PHN są: wiek, płeć żeńska, silny ból przed pojawieniem się wysypki, lokalizacja bólu w obszarze unerwianym przez pierwszą gałąź nerwu V, zajęcie dermatomów niesąsiadujących ze sobą, cukrzyca, choroba nowotworowa lub inne schorzenia obniżające odporność, a także bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby. Ból może ustąpić samoistnie, jednak u niektórych chorych może trwać do końca życia [20, 21].

W profilaktyce półpaśca i PHN udokumentowano skuteczność szczepionki zawierającej osłabione żywe wirusy (*Zostavax*[®]) — zmniejszenie zapadalności na półpaście o 61,1% i zmniejszenie ryzyka rozwoju PHN o 66,5% [22]. Szczepionka ma być dostępna w 2015 roku. Zastosowanie leku przeciwwirusowego (acyklowir) do 48 godzin od pojawienia się zmian skórnych ogranicza namnażanie wirusa w strukturach układu nerwowego i zmniejsza częstość występowania PHN. Także skuteczne uśmierzanie bólu w ostrej fazie choroby poprzez zastosowanie leków nieopiodowych, słabych/silnych opioidów, blokad układu współczulnego, dożylnych wlewów lidokainy oraz leków przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych (stosowanych u chorych z grupy ryzyka) zmniejsza częstość występowania PHN [23]. Według EBM leki i metody stosowane w leczeniu PHN zostały zaklasyfikowane do 3 kategorii (tab. 1).

Postępowanie terapeutyczne w PHN zależy od charakterystyki bólu. Jeżeli występuje allodynia lub hiperalgezia, zalecane są plastry z 5-procentową lidokainą do stosowania powierzchniowego oraz blokady nasiekowe z 1-procentową lidokainą lub blokady układu współczulnego w obszarze występowania bólu [24–29].

W pozostałych przypadkach poleca się leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, pregabalina), leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza TLPD, które są skuteczne w łagodzeniu bólu samoistnego z komponentem parzącym i parestezjami. Skuteczne mogą być również: SNRI (duloksetyna i wenlafaksyna), opioidy, szczególnie tramadol w dawce do 400 mg/dobę lub silne opioidy [24–28, 30].

Mimo braku udokumentowanych dowodów na skuteczność blokad układu współczulnego w wielu ośrodkach są one stosowane [31]. Skuteczność blokad jest tym większa, im wcześniej się je zastosuje, co może wynikać z zahamowania odpowiedzi wynikającej z nadwrażliwości uszkodzonych aksonów lub ich zakończeń na uwalnianą noradrenalinę [32].

Tabela 1. Kategorie skuteczności leków w neuralgii popółpałkowej (PHN, *postherpetic neuralgia*) (źródła [24–28])

Kategoria I
Skuteczność potwierdzona dowodami naukowymi: TLPD (amitryptylina) NNT: 2,4; SNRI (duloksetyna) NNT: 2,3 i (wenlafaksyna) NNT: 5,2; leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, pregabalina) NNT: 3,2; tramadol, silne opioidy NNT: 2,7; leki działające powierzchniowo (5-proc. lidokaina w plastrach) NNT: 4,4; (8-proc. kapsaicyna) NNT: 5,3
Kategoria II
Potwierdzona nieskuteczność: glikokortykosteroidy i morfina podawane zewnątrzoponowo, NLPZ, antagoniści NMDA, dożylna lidokaina, winkrystyna, benzodiazepiny, akupunktura
Kategoria III
Niepełne/niewystarczające dowody skuteczności: glikokortykosteroidy podawane naddrzeniowo, blokady układu współczulnego, stymulacja rdzenia kręgowego, TENS, powierzchniowo kwas acetylosalicylowy, kwas walproinowy, karbamazepina, paracetamol, słabe opioidy (kodeina, DHC)

NNT (*number needed to treat*) — liczba chorych, którym trzeba podać dany lek, aby u jednego uzyskać poprawę, czyli 50-procentowe zmniejszenie dolegliwości bólowych; TLPD — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; SNRI (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) — inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; NMDA — receptor glutaminergiczny typu NMDA (*N-methyl-D-aspartate*); TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przezskórna stymulacja nerwów; DHC (*dihydrocodeine*) — dihydrokodeina

Rekomendacje w leczeniu PHN

Rozpoznanie PHN może być ustalone u osób cierpiących na jednostronny ból umiejscowiony w dermatomach, w których wcześniej występowały zmiany spowodowane przez wirus półpaśca.

1. Lekami o udokumentowanej skuteczności oraz zalecanymi w PHN są: gabapentyna, pregabalina, amitryptylina, opioidy (tramadol, oksykodon, buprenorfina, metadon, morfina, fentanyl) oraz stosowane powierzchniowo 5-procentowa lidokaina i 8-procentowa kapsaicyna.
2. Wybór pierwszego leku powinien być dokonany po ustaleniu stopnia nasilenia i charakterystyki bólu, a także współistniejących objawów i chorób.
3. W przypadku braku skuteczności kolejnych, podawanych pojedynczo leków możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej z łączeniem leków z różnych grup terapeutycznych [33].

Neuropatia cukrzycowa

Pod pojęciem PDN rozumiane są objawy podmiotowe i przedmiotowe dysfunkcji obwodowego układu nerwowego u chorego z cukrzycą, po wykluczeniu innych przyczyn neuropatii. Przebiega ona z postępującym uszkodzeniem włókien nerwowych, mogącym obejmować wszystkie

rodzaje włókien, związanym przede wszystkim z zaburzeniami mikrokrążenia. Czynniki ryzyka choroby są: przewlekła hiperglikemia i stopień jej nasilenia, czas trwania choroby, wiek, otyłość, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia. U wielu osób neuropatia przebiega bezobjawowo, co stwarza ryzyko urazów stóp spowodowanych zaburzeniami czucia. Neuropatia autonomiczna z zajęciem układu krążenia może powodować nagle zatrzymanie krążenia (NZK).

Najczęstszą postacią neuropatii u chorych z cukrzycą jest przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa (piekące, palące, kłujące bóle dłoni i stóp). Neuropatia może dotyczyć zarówno pojedynczych nerwów obwodowych, na przykład nerwu pośrodkowego, nerwów czaszkowych, nerwów rdzeniowych w obrębie tułowia, jak i występować w postaci amiotrofii cukrzycowej (bóle i zanik proksymalnych mięśni ud) lub przewlekłej demielinizacyjnej neuropatii zapalnej [33].

Leczenie PDN jest trudne i często nieskuteczne. Decydującą rolę odgrywają działania profilaktyczne: szybkie wykrywanie cukrzycy i jej skuteczne leczenie, przestrzeganie właściwej diety, odpowiedni tryb życia. W profilaktyce zaleca się unikanie infekcji, narażenia na środki toksyczne i urazy kończyn, palenia tytoniu i picia alkoholu.

Całkowite ustąpienie bólu lub redukcję jego natężenia udaje się uzyskać jedynie u połowy chorych [34]. Skuteczność NLPZ jest niewielka.

Dowody skuteczności leków przeciwpadaczkowych pierwszej generacji (karbamazepiny, fenytoiny) są ograniczone i pochodzą głównie z małych badań jednoosódkowych, niekontrolowanych *placebo*. Zgodnie z opinią ekspertów są lekami sprawdzonymi w praktyce, a stosowanie ich oparte jest na zasadzie dobrej praktyki klinicznej. Skuteczne są także leki przeciwpadaczkowe nowej generacji (pregabalina/gabapentyna) [35, 36]. Dawka gabapentyny dobierana jest indywidualnie i wynosi od 900 mg do 3600 mg/dobę. W kilku badaniach wykazano, że pregabalina jest skuteczniejsza niż gabapentyna [37, 38]. Głównymi objawami niepożądanymi są zawroty głowy, senność, bóle głowy, biegunka, splątanie i nudności. Pregabalina jest lekiem o 3-krotnie silniejszym działaniu niż gabapentyna i może być podawana 2 razy dziennie do sumarycznej dawki dobowej 600 mg w zależności od klirensu kreatyniny. Klinicznie skuteczne okazały się dawki mniejsze od 150 do 300 mg/dobę. W leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy zastosowanie

znajdują także: okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina i topiramat. Skuteczność kliniczna tych leków została oceniona jedynie w pojedynczych badaniach przeprowadzanych w małych grupach chorych.

W leczeniu PDN stosuje się również TLPD. Współcześnie wielu autorów uważa je za leki z wyboru [39]. Amitryptylina od lat ma ugruntowaną pozycję w arsenale leków zalecanych w leczeniu PDN [40]. Leczenie rozpoczyna się od 10–25 mg, stopniowo zwiększając do dawki 50–150 mg/dobę. Stężenie leku we krwi nie koreluje z jego działaniem przeciwbólowym [41]. Efekt działania amitryptyliny ujawnia się szybko, już po pierwszym tygodniu leczenia. O braku skuteczności i zmianie preparatu na wenlafaksynę lub duloksetynę można myśleć dopiero po 3–4 tygodniach stosowania stabilnej dawki leku.

W zaleceniach Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*), oprócz skuteczności przeciwbólowej i działań niepożądanych leków stosowanych w PDN, uwzględniono także dane dotyczące ich wpływu na jakość życia, sen i choroby współistniejące. Za leki pierwszego wyboru uznano: pregabalina, gabapentynę, lidokainę stosowaną miejscowo oraz TLPD. Lekami drugiego wyboru są: lamotrygina, SNRI, tramadol oraz silne opioidy.

Klasyczne opioidy stosowane są rzadziej niż leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe, głównie u chorych ze znacznym nasileniem bólu i opornością na stosowane wcześniej leki. Tramadol jest najdokładniej zbadanym opioidem podawanym doustnie. Leki w postaci maści, kremów, plastrów mają ograniczone zastosowanie w leczeniu PDN [33, 42].

Rekomendacje w leczeniu PDN

1. Priorytetem w leczeniu jest złagodzenie bólu i poprawa jakości życia.
2. Lekami pierwszego wyboru są: duloksetyna, gabapentyna, pregabalina, TLPD i wenlafaksyna ER.
3. Lekami drugiego wyboru są: opioidy o silnym działaniu, tramadol, SNRI i lamotrygina.
4. Jeżeli lek pierwszego wyboru jest nieskuteczny lub pojawiły się działania niepożądane, konieczna jest modyfikacja leczenia: zmiana na inny lek pierwszego wyboru, najlepiej o innym mechanizmie działania; zmiana na lek drugiego wyboru, również najlepiej na lek o innym mechanizmie działania; dodanie innego leku pierwszego lub drugiego wyboru z zachowaniem zasad racjonalnej farmakoterapii [33].

Bóle w stwardnieniu rozsianym

Częstość występowania bólu w SM wynosi 26–86%. Różnice te wynikają z braku jednoznacznych kryteriów rozpoznawania bólu w SM, małej liczby badań dotyczących bólu jako jedynego objawu oraz faktu, że ocena bólu dokonywana jest niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Czynniki predysponującymi do wystąpienia bólu są: długi czas trwania choroby, podeszły wiek, znacznego stopnia niesprawność, pierwotnie postępujący przebieg SM oraz czynniki psychospołeczne. Częstość występowania bólu u kobiet i mężczyzn jest podobna, przy czym jego natężenie jest zwykle większe u kobiet. Może mieć on charakter napadowy i/lub przewlekły. Ze względu na patomechanizm ból w SM dzieli się na:

- neuropatyczny (stały ból kończyn — bolesna dysestezja kończyn, NT);
- receptorowy (zapalenie nerwu wzrokowego, ból mięśniowo-szkieletowy, migrena);
- jatrogenny (ból mięśniowy po interferonie, bóle głowy);
- mieszany (bolesny skurcz toniczny, ból towarzyszący spastyczności).

W leczeniu bólu w SM podstawowe znaczenie mają leki przeciwdepresyjne, blokery kanału sodowego, NLPZ i leki miorelaksacyjne. Szczególną rolę odgrywają również kanabinoidy. Działają one poprzez wiązanie się z receptorami kanabinoidowymi CB1 i CB2. Receptory CB1 znajdują się w zakończeniach nerwowych w OUN i w obwodowym układzie nerwowym. Receptory CB2 zlokalizowane są w komórkach immunologicznie kompetentnych oraz w neuronach obwodowych w dolnych drogach moczowych. Po podaniu kanabinoidów chorzy odczuwają ulgę w zakresie spastyczności, bólu, zaburzeń snu i zaburzeń mikcji. Stymulacja CB1 reguluje czynność szlaków GABA-ergicznego, glutaminergicznego i dopaminergicznego oraz aktywuje kanały potasowe i zależne od potencjałów kanały wapniowe. Stymulacja CB2 moduluje odpowiedź immunologiczną, działa przeciwbólowo, przeciwskurczowo i koordynuje mikcję. Kanabinoidy wykazują powinowactwo do mięśni spastycznych, przez co działają miorelaksacyjnie skuteczniej niż baklofen [43, 44].

Neuralgia trójdzielna

Neuralgia trójdzielna jest najczęściej spotykanym nerwobólem twarzy. Częstość występowania to 3–6 przypadków/100 000 [45]. Ból najczęściej umiejscawia się w zakresie unerwienia 2. i 3. gałęzi nerwu trójdzielnego, rzadziej obejmuje

wszystkie gałęzie, najrzadziej dotyczy wybiórczo gałęzi pierwszej [46]. Cechą charakterystyczną NT jest obecność stref spustowych, czyli punktów, których dotknięcie wywołuje napad bólu trwający 30–120 sekund. Najczęściej występuje kilka lub kilkanaście napadów bólu w ciągu doby, ale z czasem ich częstotliwość może się zwiększyć i chory może odczuwać ból ciągły. Choroba ma charakter nawrotowy, trwa tygodnie, miesiące, lata. Występują okresy remisji [47].

W leczeniu NT karbamazepina i okskarbazepina (w Polsce okskarbazepina nie ma rejestracji do leczenia NT) uważane są za leki pierwszego wyboru (poziom wiarygodności A) [48, 49]. Karbamazepina stosowana jest w dawkach stopniowo zwiększanych, począwszy od 100 do 1200 mg/dobę w dawkach podzielonych. Inne leki (lamotrygina, gabapentyna, pregabalina, klonazepam, baklofen) mają mniej dowodów skuteczności (stopień wiarygodności C). Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, podobnie jak TLPD, jest niewielka. W przypadkach opornych na farmakoterapię zalecana jest termolezja zwoju Gassera lub inne leczenie chirurgiczne [50].

Rekomendacje w leczeniu NT

Rozpoznanie NT może być ustalone na podstawie występowania napadowego bólu umiejscowionego w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego.

1. Lekiem pierwszego wyboru jest karbamazepina.
2. W przypadku złej tolerancji karbamazepiny lub istnienia przeciwwskazań do jej stosowania należy podjąć próbę leczenia okskarbazepiną lub innym lekiem stosowanym w leczeniu bólu neuropatycznego.
3. W przypadkach opornych na leczenie należy rozważyć możliwość leczenia interwencyjnego (termolezja zwoju Gassera, mikronaczyniowa dekompresja, stereotaktyczne zabiegi radiochirurgiczne).
4. Przed podjęciem leczenia inwazyjnego można podjąć próbę leczenia toksyną botulinową [33].

Podsumowanie

Określenie stopnia natężenia bólu w 11-punktowej skali numerycznej pozwala dobrać leki z odpowiedniego szeregu drabiny analgetycznej, a analiza zmian podczas leczenia umożliwia ocenę jego skuteczności. W wyborze sposobu leczenia należy uwzględnić patomechanizm bólu, wiek pacjenta, stopień wydolności narządów i choroby współistniejące [5].

PIŚMIENNICTWO

1. Wordliczek J., Dobrogowski J. Mechanizmy powstawania bólu. W: Malec-Milewska M., Woron J. (red.). Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2012: 13–17.
2. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. i wsp. Rozpoznanie i leczenia bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego — część pierwsza. Ból 2014; 15: 8–18.
3. Kotlińska-Lemieszek A. Specyfika postępowania w leczeniu bólu u osób w wieku podeszłym chorych na nowotwór. W: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Chory na nowotwór: kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 247–260.
4. Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. i. wsp. Opioids and management of chronic severe pain in the elderly; consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract. 2008; 8: 287–313.
5. Wordliczek J., Dobrogowski J. (red.). Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2011.
6. Kosson D., Wordliczek J. Farmakoterapia u osób w wieku podeszłym. W: Malec-Milewska M., Woron J. (red.). Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2012: 303–343.
7. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. J. Am. Geriatr. Soc. 2009; 57: 1331–1346.
8. Woron J., Filipczak-Bryniarska J., Engels Z., Wordliczek J. Nieopiodowe leki przeciwbólowe w terapii bólu. W: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Chory na nowotwór: kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 55–57.
9. Dobrogowski J., Wordliczek J., Woron J. (red.). Farmakoterapia bólu, Termedia, Poznań 2014.
10. Zaremba M., Staniszevska A., Niewada M. Niesteroïdowe leki przeciwpalnicze — fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Chor. Ser. Nacz. 2012; 9: 119–134.
11. Lindhardsen J., Gislason G.H., Jacobson S. i. wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. Ann. Rheum. Dis. 2013; Jun 8. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203137. [złożone do druku].
12. Marlicz W., Łoniewski I. Enteropatia indukowana NLPZ i IPP — ważny i niedoceniany problem kliniczny. Gastroenterol. Klin. 2014; 6: 24–33.
13. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. i. wsp. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012; 35: 1127–1146.
14. Zajackowska R., Wordliczek J., Dobrogowski J. Opioidowe leki przeciwbólowe. W: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Chory na nowotwór: kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 77–95.
15. Woron J., Dobrogowski J., Wordliczek J. Opioidowe leki przeciwbólowe. W: farmakoterapii bólu. W: Malec-Milewska M., Woron J. (red.). Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2012: 37–46.
16. Woron J., Wordliczek J., Filipczak-Bryniarska I. Koanalgetyki w leczeniu bólu. W: Malec-Milewska M., Woron J. (red.). Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2012: 47–52.
17. Woron J., Jakowicka-Wordliczek J., Filipczak-Bryniarska I., Dobrogowski J. Koanalgetyki w leczeniu bólu. W: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Chory na nowotwór: kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 95–109.
18. Niv D., Maltzman-Tseikhin A., Lang E. Postherpetic neuralgia: what do we know and where are we heading? Pain Phys. 2004; 7: 239–247.
19. Nurmikko T., Wells C., Bowsher D. Pain and allodynia in postherpetic neuralgia: role of somatic and sympathetic nervous systems. Acta Neurol. Scand. 1991; 84: 146–152.
20. Thyregod H.G., Rowbotham M.C., Peters M., Possehn J., Berro M., Petersen K.L. Natural history of pain following herpes zoster. Pain 2007; 128: 148–156.
21. Jung B.F., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62: 1545–1551.
22. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R. i. wsp. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 2271–2284.

23. Benzon H.T., Chekka K., Darnule A., Chung B., Wille O., Malik K. Evidence-based case report: the prevention and management of postherpetic neuralgia with emphasis on interventional procedures. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2009; 34: 514–521.
24. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112: 810–833.
25. Attal N., Cruccu G., Haanpää M. i wsp. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1153–1169.
26. Attal N., Cruccu G., Baron R. i wsp. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1113–1123.
27. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85 (supl. 3): S3–S14.
28. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Kent J. i wsp. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154: 2249–2261.
29. Makharita M.Y., Amr Y.M., El-Bayoumy Y. Effect of early stellate ganglion blockade for facial pain from acute herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia. *Pain Physician* 2012; 15: 467–474.
30. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD008943. doi: 1002/14651858. CD008943. pub 2.
31. Malec-Milewska M., Sękowska A., Kolęda I., Horosz B., Guć M., Jastrzębski J. Sympathetic block for the management of postherpetic neuralgia — 19 years of pain clinic experience. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2014; 46: 255–261.
32. Winnie A.P., Hartwell P.W. Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of post-herpetic neuralgia: clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg. Anesth.* 1993; 18: 277–282.
33. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. i wsp. Rozpoznanie i leczenia bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego — część druga. *Ból* 2014; 15: 8–21.
34. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. i wsp. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1524–1534.
35. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T., Whalen E., Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254–263.
36. Selak I. Pregabalin (Pfizer). *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001; 2: 828–834.
37. Richter R.W., Portenoy R., Sharma U., Lamoreaux L., Bockbrader H., Knapp L.E. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain* 2005; 6: 253–260.
38. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628–638.
39. Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96: 399–409.
40. McQuay H.J., Tramèr M., Nye B.A., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227.
41. Bryson H.M., Wilde M.I. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8: 459–476.
42. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S., Pennella-Vaughan J., Lodewick P.A., Dworkin R.H. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 914–918.
43. Bartosik-Psujek H., Malec-Milewska M., Berkowicz T., Jedrzejewski B., Radziszewski P., Selmaj K. Nowoczesne leczenie objawowe w stwardnieniu rozsianym. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9: 160–171.
44. Malec-Milewska M. Ból u chorych na stwardnienie rozsiane. *Med. Paliat. Prakt.* 2014; 8: 29–40.
45. Koopman J.S., Dieleman J.P., Huygen F.J., de Mos M., Martin C.G., Strukenboom M.C. Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009; 147: 122–127.
46. Zakrzewska J.M. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin. J. Pain* 2002; 18: 14–21.
47. Pollack I.F., Jannetta P.J., Bissonette D.J. Bilateral trigeminal neuralgia: a 14-year experience with microvascular decompression. *J. Neurosurg.* 1988; 68: 559–565.
48. Cruccu G., Gronseth G., Alksne J. i wsp. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 1013–1028.
49. Gronseth G., Cruccu G., Alksne J. i wsp. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183–1190.
50. Cruccu G., Truini A. Refractory trigeminal neuralgia: non-surgical treatment options. *CNS Drugs* 2013; 27: 91–96.